

Kadar trombin antitrombin dan antitrombin III pada demam berdarah dengue: pendekatan patofisiologi gangguan hemostatis pada demam berdarah dengue

Virginia Dwiandari, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=112036&lokasi=lokal>

Abstrak

Infeksi baik yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur, atau penyebab infeksi dan keadaan non-infeksi lainnya dapat menimbulkan respon inflamasi sistemik tubuh. Respon inflamasi sistemik ini merupakan akibat dari kerusakan endotelial yang luas yang dapat mengakibatkan aktivasi sistem koagulasi baik secara langsung maupun akibat dilepaskannya mediator-mediator inflamasi.

Endotel normal adalah dalam keadaan anti trombotik, profibrinolitik. Kondisi tersebut terjadi akibat produksi penghambat koagulasi dan modulator fibrinolisis. Kerusakan endotel akan mengubah kondisi anti trombotik, profibrinolitik menjadi protrombotik, antifibrinolitik. Aktivasi sistem koagulasi akibat kerusakan endotel terjadi melalui pelepasan faktor jaringan atau tissue factor (TF) dan pembentukan trombus trombosit oleh faktor von willebrand (FvW) kemudian terjadi penghambatan fibrinolisis oleh plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Faktor von willebrand disintesis oleh endotel dan trombosit dan bersirkulasi sebagai multimer besar FvW. Bila terjadi kerusakan jaringan, multimer besar FvW akan terpapar dan menarik trombosit untuk membentuk trombus trombosit. Trombosit dan sel endotel kemudian akan mengeluarkan PAI yang menghambat aktivitas fibrinolisis. Aktivitas antikoagulan juga akan terhambat melalui berkurangnya ekspresi trombomodulin, antitrombin III (ATIII), dan sintesis tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Kompleks tissue factor-faktor VII teraktivasi (TF-FVIIa) yang terbentuk akibat stimulasi mediator inflamasi kemudian akan mengaktivasi pembentukan trombin dan fibrin. Trombin yang terbentuk dapat menstimulasi kembali adhesi endotel dan agregasi trombosit dan menstimulasi sel endotel untuk melepaskan FvW dan tissue plasminogen activator (tPA).

Pada infeksi virus demam berdarah seperti virus dengue, keterlibatan endotel merupakan faktor yang penting dalam terjadinya manifestasi Minis. Infeksi virus dengue dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis dengan manifestasi Minis yang terberat adalah demam berdarah dengue (DBD) yang disertai renjatan atau sindrom syok dengue (SSD). Demam berdarah dengue terutama yang bermanifestasi berat menimbulkan masalah kesehatan di kawasan Asia Tenggara termasuk di Indonesia akibat tingginya angka kematian. Pada awal tahun 2004 terjadi kejadian luar biasa di sebagian besar provinsi Indonesia dimana tercatat 52.013 kasus DBD yang dirawat dengan angka kematian pada 603 kasus.

Keterlibatan endotel pada infeksi virus dengue dapat menyebabkan gangguan hemostasis baik secara langsung akibat interaksi mikroorganisme dengan sel endotel maupun secara tidak langsung melalui ekspresi TF pada permukaan sel endotel yang diperantarai oleh pelepasan sitokin.

Penelitian van Gorp, dkk mendapatkan bahwa pada SSD yang bertahan hidup terjadi kondisi prokoagulan pada awal perjalanan penyakit dan menjadi antikoagulan pada fase rekonvalesen yang ditandai dengan

peningkatan kadar trombin antitrombin (TAT) pada awal perawatan dan semakin menurun sesuai perjalanan penyakit. Trombin antitrombin menunjukkan terdapatnya pembentukan trombin dan konsumsi antitrombin, Sedangkan pada pasien DBD berat yang tidak bertahan hidup tetap terjadi kondisi prokoagulan ditandai dengan kadar TAT yang tetap tinggi. Berkurangnya antikoagulan alamiah seperti ATIII, protein C, dan protein S merupakan salah satu penyebab menetapnya kondisi prokoagulan. Ekspresi antikoagulan alamiah seperti ATIII maupun protein C, protein S merupakan akibat dari terjadinya kerusakan endotel luas pada DBD/SSD.

Penelitian Willis mendapatkan adanya penurunan kadar antikoagulan seperti protein C, S, dan ATIII pada pasien SSD yang sebanding dengan beratnya penyakit, demikian juga Van Gorp yang mendapatkan nilai protein C dan S yang lebih rendah pada pasien yang meninggal dibanding pasien yang hidup. Kondisi prokoagulan berupa pembentukan trombin dan penurunan antikoagulan terjadi akibat kerusakan endotel yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas vaskular. Peningkatan permeabilitas vaskular ini berhubungan dengan beratnya perembesan plasma yang dapat dinilai dari terjadinya gejala klinis syok.

Penelitian terdahulu mendapatkan pada DBD derajat II telah terjadi koagulasi intravaskular diseminata (KID) yang juga ditandai oleh penurunan kadar ATIII dan jumlah trombosit. Terjadinya penurunan ATIII pada DBD menimbulkan pertanyaan apakah penurunan ATIII hanya akibat pemakaian antitrombin mengiringi pembentukan trombin atau apakah ada faktor lain yang menyebabkan penurunan kadar ATIII seperti akibat dari pelepasan sitokin, akibat langsung dari kerusakan endotel, ataupun akibat gangguan hati yang menyertai DBD/SSD. Apabila pemakaian antitrombin sebagai penyebab utama penurunan antitrombin diduga akan terdapat hubungan yang kuat antara penurunan antitrombin dengan pembentukan trombin. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kasus yang fatal terjadi akibat menetapnya kondisi prokoagulan yang mengakibatkan terjadinya mikrotrombi pada berbagai organ tubuh dan menyebabkan kegagalan multi organ. Di lain pihak gangguan fungsi organ pada DBD dapat sebagai akibat langsung dari virus ataupun proses imunologis. Apabila didapatkan hubungan antara pembentukan trombin dengan gangguan fungsi organ yang dapat dinilai melalui skor PELOD (pediatric logistic organ dysfunction) maka diduga mikrotrombi sebagai penyebab utama gangguan fungsi organ yang terjadi.